Health Canada Santé Canada

Bulletin 10, numéro 2
avril 2000

Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

Dans ce numéro :

- Déclaration des effets indésirables des médicaments - 1999
- Célécoxib (Celebrex^{MC}) : un an plus tard
- Correction - ticlopidine
- Communiqué
- Médicaments d'intérêt courant

Déclaration des effets indésirables des médicaments — 1999

Le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a reçu 5688 déclarations d'EIM soupçonnés en 1999. La plupart des EIM ont été signalés par des professionnels de la santé (pharmaciens, médecins, personnel infirmier, dentistes, coroners et autres), soit directement au PCSEIM, soit indirectement par l'entremise d'une autre source (Tableau 1).

L'augmentation du nombre de déclarations reçues par l'entremise des centres régionaux d'EIM peut être liée au fait que les médecins et les pharmaciens connaissent davantage ces centres et à l'ouverture, en septembre 1998, du Centre régional EIM de l'Ontario. Le Tableau 2 présente une autre analyse du nombre total de déclarations selon le type d'auteur (initiateur).

Parmi les déclarations d'EIM reçues, 2999 indiquaient des EIM graves. La Loi et le Règlement sur les aliments et drogues décrivent un EIM grave comme «une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort».

Le PCSEIM remercie de leur contribution au programme tous ceux qui ont signalé des EIM.

Tableau 1: Source des déclarations d'effets indésirables de médicaments (EIM) reçues par le PCSEIM en 1998 et 1999

	Nombre (et %) de déclarations reçues			
Source	1998		1999	
Fabricant	2200	(47,2)	2750	(48,3)
Centre régional	1464	(31,4)	2506	(44,0)
Autre*	999	(21,4)	432	(7,7)
Total	4663	(100,0)	5688	(100,0)

Note : PCSEIM = Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments.
*Inclut notamment les associations professionnelles, les centres d'hébergement et de soins de longue durée, les hôpitaux, les médecins, les pharmaciens, les inspecteurs régionaux de Santé Canada, les coroners, les dentistes et les patients.

Tableau 2: Nombre de déclarations d'EIM selon l'auteur (l'initiateur)

Auteur	Nombre (et %) de déclarations	
Pharmacien	2103	(37,0)
Médecin	1446	(25,4)
Professionnel de la santé*	1051	(18,5)
Consommateur/patient	516	(9,1)
Personnel infirmier	447	(7,9)
Autre	125	(2,2)
Total	5688	(100,0)

*Type non indiqué dans la déclaration.

Rédigé par: Heather Sutcliffe, BScPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Célécoxib (Celebrex^{MC}) : un an plus tard

La vente du célécoxib (Celebrex^{MC}), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), a été approuvée pour la première fois au Canada en avril 1999. Ce médicament sert à soulager les signes et les symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde aiguës et chroniques chez les adultes[1]. Il s'agit d'un dérivé du pyrazole contenant deux aryles de substitution ainsi qu'un substituant sulfonamide, et c'est le premier de deux inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX)-2 vendus au Canada. Contrairement aux AINS disponibles auparavant, qui inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2, le célécoxib inhibe de façon sélective la COX-2. L'inhibition de la COX-1 cause certains des principaux effets indésirables des anciens AINS comme les ulcères gastro-intestinaux supérieurs et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire[2]. Les nouveaux agents sont conçus de façon à limiter les effets secondaires que constituent l'érosion, l'ulcération et le saignement gastriques en épargnant la COX-1[3].

Entre le 14 avril et le 23 décembre 1999, le PCSEIM a reçu 220 déclarations d'effets indésirables des médicaments (EIM) soupçonnés qu'on a associés à l'utilisation de célécoxib. Dans ces déclarations, on a décrit 562 effets indésirables (plusieurs types d'effets peuvent figurer dans un rapport de déclaration des EIM), dont 101 étaient graves (59 femmes, 41 hommes, 1 sujet de sexe inconnu, âgés de 21 à 92 ans). Parmi les effets graves déclarés spontanément, 48 % sont survenus chez des patients âgés de 70 ans ou plus.

On a notifié six décès associés à l'utilisation du célécoxib. Les causes du décès et le lien direct avec la pharmacothérapie ne sont pas clairs dans la plupart des cas parce que les données disponibles sont insuffisantes. Tous les patients ont pris les doses recommandées de célécoxib. Dans trois cas, les sujets prenaient simultanément de la warfarine. Les six cas sont les suivants :

Cas 1 : Un homme de 37 ans s'est plaint d'une douleur légère à la poitrine après avoir commencé un traitement de célécoxib pour traiter son arthrite. La douleur est devenue de plus en plus intense pendant le traitement, mais le patient n'a pas consulté de médecin. Il est mort à la maison après 12 jours de traitement au célécoxib. La cause du décès n'a pas été précisée.

Cas 2 : Un homme de 43 ans qui avait subi un remplacement d'une valvule cardiaque et prenait depuis trois mois du célécoxib et de la warfarine simultanément a été victime d'une hémorragie sous-arachnoïdienne diffuse et est mort par la suite. Au moment de son admission à l'hôpital, son rapport international normalisé (RIN) était de 4,6 (intervalle normal, 0,9–1,1; fenêtre thérapeutique recommandée dans un cas de remplacement de valvule : 2,5–3,5[4]).

Cas 3 : Une femme de 74 ans qui avait divers problèmes médicaux sous-jacents prenait de nombreux médicaments en même temps. Elle prenait de la warfarine depuis trois semaines pour le traitement de thromboses veineuses profondes bilatérales. Seize jours après avoir commencé à prendre du célécoxib, elle a été victime d'une hémorragie intracrânienne fatale. Son RIN était de 2,1 le jour du décès.

Cas 4 : Une femme de 61 ans est morte d'insuffisance cardiorespiratoire 11 jours après avoir commencé un traitement de célécoxib. Elle avait des antécédents d'asthme, de troubles cardiovasculaires et d'allergie à la pénicilline. Elle prenait en même temps du salbutamol et du béclométhasone.

Cas 5 : Un homme de 82 ans a été hospitalisé et l'on a constaté qu'il avait une hémorragie gastro-intestinale. Il avait des antécédents d'insuffisance rénale chronique, de coronaropathie et d'allergie à l'ASA. Il prenait plusieurs médicaments simultanément, y compris de la prednisone. Depuis deux semaines, il prenait en même temps de la warfarine et du célécoxib. Deux jours après son admission et après l'interruption de la thérapie au célécoxib et à la warfarine, son RIN était de 6,0. Il est mort six jours après l'admission. La cause du décès n'a pas été précisée.

Cas 6 : Après avoir pris deux doses de célécoxib, un homme de 88 ans qui avait des antécédents d'hypertension a été hospitalisé parce qu'il avait des douleurs à la poitrine. Il a été victime d'un arrêt cardiaque et est mort.

Un nombre de déclarations d'EIM indiquaient l'usage concomitant d'autres médicaments comme de l'ASA, de la warfarine, des glucocorticoïdes et d'autres AINS. Les EIM indiqués dans les 220 déclarations sont survenus le plus souvent dans les catégories systémiques suivantes (certaines déclarations se retrouvent dans plus qu'un système):

- **Gastro-intestinal** (75 déclarations [34 %]) : p. ex., hémorragie gastro-intestinale, méléna, douleur à l'abdomen, hématémèse, vomissements, nausées, pancréatite, ulcère gastrique, diarrhée, ulcère duodénal.
- **Dermatologique** (74 déclarations [34 %]) : p. ex., prurit, éruption, éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, urticaire, angio-oedème, éruption bulleuse.
- **Organisme entier** (66 déclarations [30 %]) : p. ex., asthénie, douleur à la poitrine, fatigue, fièvre, frissons, réaction anaphylactoïde, réaction allergique.
- **Système nerveux central et périphérique** (41 déclarations [19 %]) : p. ex., étourdissements, céphalées, hypertonie, stupeur.
- **Respiratoire** (27 déclarations [12 %]) : p. ex., dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire.
- **Psychiatrique** (26 déclarations [12 %]) : p. ex., confusion, dépression, insomnie, somnolence, hallucination.
- **Métabolisme et nutrition** (19 déclarations [9 %]) : p. ex., élévation du niveau de phosphatase alcaline, perte de poids.
- **Cardiovasculaire** (18 déclarations [8 %]) : p. ex., insuffisance cardiaque, hypotension, bradycardie, infarctus du myocarde, hypertension.
- **Urinaire** (17 déclarations [8 %]) : p. ex., insuffisance rénale aiguë, œdème facial, miction fréquente.
- **Hématologique** (15 déclarations [7 %]) : p. ex., augmentation du temps de prothrombine, augmentation du temps de saignement, troubles cérébrovasculaires, hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, embolie pulmonaire, thrombocytopénie.

Sur les 220 déclarations, 12 indiquaient que les sujets prenaient en même temps de la warfarine et 11 de ces cas étaient graves (au sens de la Loi et du Règlement sur les aliments et drogues). La monographie du célécoxib indique qu'il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ce médicament avec de la warfarine parce que les patients qui prennent de la warfarine sont plus exposés aux risques de complications liées au saignement[1]. Cette précaution est appuyée par la gravité des déclarations reçues, dont certaines ont décrit une élévation des valeurs RIN en cas d'utilisation simultanée du célécoxib et de la warfarine.

Sur les 75 déclarations portant sur des troubles gastro-intestinaux, 49 faisaient état de cas graves (29 femmes et 20 hommes âgés de 21 à 92 ans). Même si le célécoxib est conçu pour limiter les effets secondaires sur le système digestif, certains patients ont des troubles gastro-intestinaux. Des populations de patients sont plus vulnérables aux complications gastro-intestinales causées par les AINS (Tableau 1).

Tableau 1: Facteurs de risque de complications gastro-intestinales liées aux AINS

- Patients âgés
- Doses élevées d'AINS ou AINS multiples (y compris thérapie à l'ASA à faible dose)
- Thérapie aux anticoagulants
- Problèmes médicaux comorbides, y compris polyarthrite rhumatoïde
- Antécédents d'ulcères gastroduodénaux
- Maladie cardiovasculaire (spécialement chez les patients qui prennent de l'ASA)[3]

Le PCSEIM a reçu 74 déclarations d'effets de type allergique soupçonnés, dont deux étaient des réactions anaphylactoïdes. Dans 16 déclarations, on a indiqué que le patient avait déjà eu un effet indésirable aux sulfamides. Comme le célécoxib contient un substituant sulfonamide, on rappelle aux professionnels de la santé qu'il est contre-indiqué d'utiliser le célécoxib chez des personnes hypersensibles aux sulfamides.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du célécoxib à des patients

- qui ont des réactions de type allergique aux sulfamides parce que le médicament est contre-indiqué
- qui prennent de la warfarine à cause du risque accru de complications liées au saignement
- qui prennent en même temps d'autres médicaments reconnus pour inhiber le cytochrome P450 2C9[5] parce que le célécoxib est métabolisé principalement par cette enzyme
- qui sont âgés et affaiblis afin de réduire au minimum le risque d'incident gastro-intestinal indésirable; on recommande de prescrire la dose efficace la plus faible pour la durée de traitement la plus courte possible[1]

Des études prospectives à long terme s'imposent si l'on veut comparer l'incidence d'événements gastro-intestinaux indésirables graves, significatifs sur le plan clinique entre les patients traités par le célécoxib avec ceux traités par les autres AINS et c'est pourquoi il ne faut pas oublier les avertissements généraux au sujet des AINS[1]. Le profil d'innocuité des nouveaux médicaments évolue avec le temps en fonction de groupes démographiques différents, d'interactions médicamenteuses, de conditions médicales sous-jacentes et d'effets indésirables de médicaments non détectés auparavant et qui peuvent faire leur apparition après la commercialisation du médicament. C'est pourquoi on demande aux professionnels de la santé de continuer de déclarer tout effet soupçonné associé à l'utilisation du célécoxib.

Rédigé par: Marielle McMorran, BSc (Pharm), et Iza Morawiecka, BSc Phm, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. *Celebrex*[MC], *célécoxib* [monographie du produit]. Mississauga (Ont.) : Searle Canada; Kirkland (Qué.) : Pfizer Canada; 9 avril 1999.
2. Pray WS. Osteoarthritis and OTC therapies. *US Pharm* 1999;24(8).
3. Mandell BF. Cox 2-selective NSAIDs: biology, promises, and concerns. *Cleve Clin J Med* 1999;66(5):285-92.
4. Jacobs DS, DeMott WR, Grady HJ, Horvat RT, Huestis DW, Kasten BL. *Laboratory test handbook*. 4e éd. Cleveland : Lexy-Comp Inc.; 1996. p. 262.
5. Rudy E. Using cytochrome P450 tables to predict drug interactions: caveats and cautions. *Drug Therapy Topics* [U of Washington Medical Center / Harborview Medical Center] 1998;27(8):37-42.

Correction

Le numéro d'octobre 1999 (vol. 9, n° 4) de ce bulletin (paru aussi dans le *JAMC* 1999; 161[7] : 867) contenait un article sur les réactions hématologiques graves associées à la ticlopidine. Les recommandations formulées dans le dernier paragraphe au sujet de la surveillance de la numération leucocytaire auraient dû se lire ainsi (texte corrigé en italiques) :

On recommande une surveillance hématologique de la numération leucocytaire, ainsi qu'une numération différentielle et plaquettaire dès le début de la thérapie et à toutes les 2 semaines *jusqu'à la fin du troisième mois de la thérapie à la ticlopidine*. Si le traitement a été interrompu *au cours des 90 premiers jours*, il faudrait effectuer une numération globulaire complète supplémentaire avec numération différentielle 2 semaines après l'interruption du traitement parce que la demi-vie de la ticlopidine est longue (demi-vie d'élimination terminale : 4 à 5 jours).

Ces recommandations sont conformes à la monographie du produit. Nous vous prions de nous excuser de toute confusion que cela a pu causer.

COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM récemment signalés au PCSEIM. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que leurs réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. (La terminologie utilisée pour décrire les réactions est fondée sur le «terme préconisé» par l'Organisation mondiale de la santé dans son *Dictionnaire des effets indésirables des médicaments*.)

Orlistat (Xenical[MD]) : pancréatite

On a signalé au PCSEIM des cas de pancréatite et de cholécystite associées à l'utilisation d'orlistat (Xenical[MD]), agent anti-obésité.

MÉDICAMENTS D'INTÉRÊT COURANT

La liste des Médicaments d'intérêt courant (MIC) vise à favoriser les notifications à l'égard d'un certain groupe de médicaments sur le marché afin de détecter des signaux d'innocuité. La tenue de cette liste par le PCSEIM facilite la surveillance régulière des médicaments et représente un élément des activités d'évaluation post-approbation. Pour figurer sur la liste des MIC, les médicaments doivent répondre aux critères suivants :

- médicaments récemment mis sur le marché (< 2 ans), ayant des données post-approbation limitées et dont l'innocuité a été possiblement mise en doute lors de l'examen pré-approbation;
- médicaments mis sur le marché dont l'innocuité commence à être mise en doute ou qui ont provoqué de nouveaux effets indésirables graves ne figurant pas dans la monographie du produit (tel que des signaux d'innocuité observés à l'échelle internationale);
- le premier médicament mis sur le marché d'une nouvelle catégorie pharmacologique ou chimique.

abacavir (Ziagen[MC])
altéplase (Activase[MD] rt-PA)
bupropion (Zyban[MD], Wellbutrin SR[MD])
célécoxib (Celebrex[MC])
cisapride (Prepulsid[MD])
clopidogrel (Plavix[MC])
delavirdine (Rescriptor[MC])
facteur recombinant-VII activé (NiaStase[MC])
indinavir (Crixivan[MD])
méfloquine (Lariam[MD])
melanoma theraccine (Melacine[MD])
naratriptan (Amerge[MD])
néfazodone (Serzone[MD])
névirapine (Viramune[MD])
pramipéxole (Mirapex[MD])
ritonavir (Norvir[MD])
rofécoxib (Vioxx[MD])
ropinirole (Requip[MC])
saquinavir (Invirase[MC])
sildénafil (Viagra[MC])
terbinafine (Lamisil[MD])
ticlopidine (Ticlid[MD])
trastuzumab (Herceptin[MD])
trovofloxacine (Trovan[MD])
zanamivir (Relenza[MD])
zolmitriptan (Zomig[MD])

Si vous observez des EIM soupçonnés de médicaments figurant dans le Communiqué ou dans la liste des MIC, *veuillez les signaler* à :

L'unité de la notification des effets indésirables des médicaments
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Indice de l'adresse 0201C2, Ottawa, ON K1A 1B9
télécopieur 613 957-0335; ou à un centre régional EIM participant.

Le formulaire de notification des EIM est disponible sur le site Web suivant :

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf

Colombie-Britannique
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
tél. 604 806-8625
téléc. 604 806-8262
adr@dpic.bc.ca

Ontario
Centre régional EIM de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339, rue Windermere
London ON N6A 5A5
tél. 519 663-8801
téléc. 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve
Centre régional EIM de l'Atlantique
Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
Ste. 2421, 1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
tél. 902 473-7171, téléc. 902 473-8612
nxkls1@qe2-hsc.ns.ca

Saskatchewan
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon SK S7N 5C9
tél. 306 966-6340 ou 800-667-3425
téléc. 306 966-6377
vogt@duke.usask.ca

Québec
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
tél. 514 338-2961 ou 888 265-7692
téléc. 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Autres provinces et territoires
Unité nationale des EIM
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Édifice finance
Pré Tunney
Indice de l'adresse 0201C2
Ottawa ON K1A 1B9
tél. 613 957-0337
téléc. 613 957-0335
cadrmp@hc-sc.gc.ca

Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié trimestriellement dans le *JAMC*.
La version électronique peut être consultée sur le site Web à l'adresse :
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/publicat.html
Canada

Veuillez noter : Le système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM ne sont pas suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, les notifications spontanées d'EIM ne devraient pas être utilisées pour évaluer l'incidence des effets indésirables. Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles. Santé Canada n'assume aucune responsabilité en ce qui a trait à l'exactitude et à la fiabilité de l'information sur les EIM contenue dans les articles du bulletin. De plus, le Programme des produits thérapeutiques surveille et évalue les EIM soupçonnés afin de pouvoir évaluer continuellement le profil d'innocuité des médicaments. Aucune décision réglementaire n'est prise sur la foi de ce bulletin.

Rédactrices du Bulletin : Ann Sztuke-Fournier, BPharm, et Marielle McMorran, BSc (Pharm), Bureau de la surveillance des médicaments.

Nous remercions le Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, les centres régionaux de notification des EIM et le Programme des produits thérapeutiques de leurs contributions à ces articles.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2000. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier.